# WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationale Būro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5: (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/07170 A1 (43) Internationales A61K 9/107, 47/28 Veröffentlichungsdatum: 30. Mai 1991 (30.05.91)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE90/00779

(22) Internationales Anmeldedatum: 11. Oktober 1990 (11.10.90)

(30) Prioritätsdaten: P 39 38 030.0

13. November 1989 (13.11.89) DE

**AKTIENGESELLSCHAFT** (71) Anmelder: SCHERING BERLIN UND BERGKAMEN [DE/DE]; Müllerstr. 170-178, D-1000 Berlin 65 (DE).

(72) Erfinder: RÖSSLING, Georg; Oranienburger Chaussee 60 C, D-1000 Berlin 28 (DE). GÖRITZ, Detlef; Im Wolfshorst 45, D-1000 Berlin 20 (DE). MICHEL, Heinrich; Seeburger Str. 5, D-1000 Berlin 20 (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), Europäisches Patent), Europäisches Patent päisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: METHOD OF PRODUCING AQUEOUS MIXED-MICELLE SOLUTIONS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG WÄSSRIGER MISCHMICELLÖSUNGEN

#### (57) Abstract

Described is a method of producing aqueous solutions containing mixed micelles formed from lipids and salts of gallic acids and in which active substances insoluble or only slightly soluble in water may, if required, be solubilized. The method is characterized in that mixtures of (a) solutions containing, in a water-soluble organic solvent, the lipids, the free gallic acids and, optionally, the active substances which are insoluble or only slightly soluble in water and (b) solutions containing 0.05-3 equivalents, relative to the gallic acids, of bases and, optionally, isotonizing additives and/or water-soluble active substances are prepared, the organic solvent removed by ultrafiltration, freeze-drying, vacuum distillation or reverse osmosis and the mixture thus obtained diluted, if required, with aqueous phase.

#### (57) Zusammenfassung

Ein Verfahren zur Herstellung wässriger Mischmicellösungen, enthaltend aus Lipiden und Salzen von Gallensäuren gebildete Mischmicellen, in denen gewünschtenfalls in Wasser schwer lösliche oder unlösliche Wirkstoffe solubilisiert sind, wird beschrieben, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man Mischungen aus (a) Lösungen, welche die Lipide, die freien Gallensäuren und gegebenenfalls die in Wasser schwer löslichen oder unlöslichen Wirkstoffe in einem wasserlöslichen organischen Lösungsmittel enthalten und (b) Lösungen, die bezogen auf die Gallensäuren 0,05 bis 3 Äquivalente Basen und gegebenenfalls isotonisierende Zusätze und/oder wasserlösliche Wirkstoffe enthalten, bereitet, das organische Lösungsmittel durch Ultrafiltration, Lyophylisieren, Vakuumdestillation oder Umkehrosmose entfernt und die erhaltene Mischung gewünschtenfalls mit wässriger Phase verdünnt.

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	MG	Madagaskar
AU	Australien	FI	Finnland	ML	Mali
BB	Barbados	FR	Frankreich	MN	Mongolei
BE	Belgien	GA	Gabon	MR	Mauritanien
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BG	Bulgarien	GN	Guinca	NL	Niederlande
BJ	Benin	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	PL	Polen
CA	Kanada	IT	Italien	RO	Rumänien
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
DE	Deutschland	LU	Luxemburg	TG	Togo
DK	Däncmark	MC	Monaco	US	Vereinigte Staaten von Amerika

Verfahren zur Herstellung wässriger Mischmicellösungen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung wässriger Mischmicelllösungen, enthaltend aus Lipoiden und Salzen von Gallensäuren gebildete Mischmicellen, in denen gewünschtenfalls in Wasser schwer lösliche oder unlösliche Wirkstoffe solubilisiert sind.

Verfahren zur Herstellung derartiger Mischmicellösungen sind beispielsweise aus der deutschen Patentschrift 27 30 570 vorbekannt.

Bei den vorbekannten Verfahren werden die Mischmicellösungen hergestellt, indem man die Lipoide, die Salze der Gallensäuren und gegebenenfalls die in Wasser schwer löslichen oder unlöslichen Wirkstoffe in einem organischen Lösungsmittel (z.B. Ethanol) löst, und die Lösungen einengt, so daß sich an den Gefäßwänden ein Lipidfilm bildet, der mittels wässrigen Lösungen abgelöst wird. (Biochemistry 19, 1980, 602 ff und 615 ff; Naturforsch. 32c, 1977, 748 ff).

Dieses Verfahren ist aber recht aufwendig und nur mit einem erheblichen apparativen Aufwand in einen technisch nutzbaren Maßstab zu übertragen.

Neben diesem bevorzugten Verfahren ist beispielsweise aus Beispiel 3 der bereits erwähnten Patentschrift 27 30 570 ein Verfahren bekannt, bei dem man derartige Mischmicellösungen durch Mischen der Komponenten und Rühren der Mischung herstellt.

Dieses Verfahren hat aber nicht nur den Nachteil, daß es mehrere Tage dauert, sondern man erkennt bei der Nacharbeitung dieses Beispiels - ohne Wirkstoff -daß man auf diese Weise nur stark getrübte Lösungen erhält, die Mischmicellen mit einem mittleren Durchmesser von ca. 340 nm enthalten.

Klare Lösungen mit Mischmicellen von einem mittleren Durchmesser von ca. 10 nm sind auf diese Weise nicht zu erhalten. Es wurde nun gefunden, daß man in einfacher Weise und kurzer Zeit derartig klare wässrige Lösungen von Mischmicellen mittels eines Verfahrens herstellen kann, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man Mischungen aus

- a) Lösungen, welche die Lipide, die freien Gallensäuren und gegebenenfalls die in Wasser schwer löslichen oder unlöslichen Wirkstoffe in einem wasserlöslichen organischem Lösungsmittel enthalten und
- b) Lösungen die bezogen auf die Gallensäuren 0,05 bis 3 Aquivalente Basen und gegebenenfalls isotonisierende Zusätze und/oder wasserlösliche Wirkstoffe enthalten,

bereitet, das organische Lösungsmittel durch Ultrafiltration, Lyophyliisieren. Vakuumdestillation oder Umkehrosmose entfernt und die erhaltene Mischung gewünschtenfalls mit wässriger Phase verdünnt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann unter Verwendung der gleichen Gallensäuren durchgeführt werden wie die vorbekannten Verfahren. Geeignete Gallensäuren sind 5β-Cholan-24-säure-Derivate der allgemeinen Formel

worin

 $R_1$  und  $R_2$  sowie  $R_3$  und  $R_4$  gemeinsam eine Oxogruppe, zwei Wasserstoffatome oder ein Wasserstoffatome und eine Hydroxygruppe bedeuten und X eine Hydroxygruppe oder eine Gruppierung der Formel -NH-CH $_2$ -CO $_2$ H oder -NH-(CH $_2$ ) $_2$ -SO $_3$ H darstellt.

Als geeignete Gallensäuren seien beispielsweise genannt: Die Cholsäure, die Glycocholsäure, die Taurocholsäure, die Deoxycholsäure, die Glycodeoxycholsäure, die Chenodeoxycholsäure, die Glycochenodeoxycholsäure und die Taurochenodeoxycholsäure.

Zur Herstellung der wässrigen Mischmicellösung werden vorzugsweise 1 bis 30 g und insbesondere 2 g bis 15 g Gallensäure pro 100 g der gegebenenfalls isotonisierende Zusätze und wasserlösliche Wirkstoffe enthaltenden wässrigen Lösung eingesetzt.

Zur Herstellung der wässrigen Mischmicellösungen können bei dem erfindungsgemäßen Verfahren die gleichen Lipoide verwendet werden, wie bei den vorbekannten Verfahren.

Geeignete Lipoide sind beispielsweise, Monoglyceride, Sulfatide, und insbesondere Phospholipide, wie die Sphingomyeline, die Plasmalogene, die Phosphatidylcholine, die Phosphatidylethanolamine, die Phosphatidylserine, die Phosphatidylinosite und die Cardiolipine auch auch Gemische dieser Lipoide (Dr. Otto-Albert Neumüller: Römpps Chemie-Lexikon; Franck'sche Verlagshandlung, Stuttgart(DE) 2665, 3159, 3920 und 4045).

Zur Herstellung der wässrigen Mischmicellösungen werden vorzugsweise 3 bis 40 % und insbesondere 5 bis 20 % Lipoid pro 100 g der gegebenenfalls isotonisierende Zusätze und/oder wasserlösliche Wirkstoffe enthaltenden wässrigen Lösung verwendet. Das Gewichtsverhältnis zwischen Lipoid und Gallensäure beträgt vorzugsweise 0,1:1 bis 2:1 und insbesondere 0,8:1 bis 2:1.

Als Basen eignen sich zur Herstellung der wässrigen Mischmicellenlösungen nach dem erfindungsgemäßen Verfahren einerseits Alkalihydroxide, wie Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und insbesondere auch Natriumhydroxid und andererseits organische Stickstoffbasen, sofern sie physiologisch unbedenkliche Salze bilden. Solche Stickstoffbasen sind beispielsweise Ammoniak, primäre, sekundäre

oder tertiäre Amine, Ethanolamin, Diethanolamin, Piperazin, Morpholin, Lysin, Ornithin, Arginin, N.N-Dimethylglucamin, das Cholin und insbesondere das N-Methylglucamin und das Trishydroxymethylaminomethan. Diese Basen werden erfindungsgemäß in einer solchen Menge angewendet, daß die Lösungen 0.05 bis 3 Aquivalente Base und insbesondere 0.5 bis 2 Aquivalente Base bezogen auf die Gallensäuren enthalten.

Geeignete wasserlösliche organische Lösungsmittel sind beispielsweise niedere Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol oder Aceton. Diese Lösungsmittel werden vorzugsweise in einer solchen Menge angewendet, daß die resultierenden Mischungen ebenfalls Lösungen sind. Die genannten Lösungsmittel können sowohl durch Vakuumdestillation als auch durch Umkehrosmose (T.H. Meltzer, Advances in Parenteral Science 13, Filtration in the Pharmaceutical Industry Marcel, Dekker Verlag New York etc., 1. Auflage, 72-74, 483-488 und 838-854; Chem.-Ing. Tech. 61, 1989, 535-544) entfernt werden.

Wenn man das Lösungsmittel durch Lyophylisieren entfernt, ist es zweck-mäßig, der Lösung zuvor 20 bis 300 mg eines Mono- oder Disaccharides, wie Glucose oder Galactose oder eines Zuckeralkohols, wie Sorbit oder Mannit zuzusetzen.

Entfernt man das Lösungsmittel durch Ultrafiltration so verwendet man zweckmäßigerweise Filter mit einer Ausschlußgröße von maximal 300000 Dalton.

Bei der Umkehrosmose, welche technisch bereits zur Wasseraufbereitung Anwendung findet, wird die zu entfernende Flüssigkeit bekanntlich über eine asymmetrische Membran entfernt, die keine Poren hat. Geeignete Membranen sind beispielsweise solche aus Polydimethylsiloxan oder Polyvinylalkohol von etwa 0,1 bis 2 µm Stärke die auf einer schwammartigen oder gewebsartigen Stützschicht aufgebracht sind. Geeignete Membranmodule sind ebenfalls Kapillar- und Rohrmodule oder auch Plattenmodule oder Spiralwickelmodule. Bezüglich der Entwicklung lösungsmittelselektiver Membranen und ihrer Wirkungsweise sei auf die bereits erwähnte Publikation in der Zeitschrift Chem. Ing. Techn. 60, 1988, 590 ff verwiesen.

Die Umkehrosmose kann nicht nur dazu verwendet werden, solche Lösungsmittel aus wässrigen Dispersionen zu entfernen, die einen höheren Dampfdruck als Wasser haben, sondern eignet sich auch zur Entfernung von Lösungsmitteln mit einem niedrigeren Dampfdruck als Wasser, wie beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Acetonitril.

Nach erfolgter Entfernung des Lösungsmittels kann man die erhaltene Mischung gewünschtenfalls mit wässriger Phase verdünnen. Hierbei kann es zweckmäßig sein, eine wässrige Phase zu verwenden, die maximal 10 ml einer neutralisierten Gallensäure und gewünschtenfalls zusätzlich noch isotonisierende Zusätze enthält.

Geeignete in Wasser schwer lösliche oder unlösliche Wirkstoffe sind vorzugsweise solche, deren Löslichkeit in Wasser bei Raumtemperatur 2 % nicht übersteigt. Solche Wirkstoffe sind beispielsweise Pflanzenschutzmittel, wie schwer lösliche Insektizide oder Herbizide und insbesondere schwer lösliche pharmazeutische Wirkstoffe.

In Wasser schwer lösliche oder unlösliche pharmazeutische Wirkstoffe folgender Wirkstoffgruppen eignen sich beispielsweise zur Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel:

Gestagen wirksame Steroidhormone wie beispielsweise das 13-Ethyl-178-hydroxy18,19-dinor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-20-yl-3-on (=Levonorgestrel), das 13-Ethyl-17 $\beta$ -hydroxy-18,19-dinor-17 $\alpha$ -pregna-4,15-dien-20yn-3-on (=Gestoden) oder das 13-Ethyl17 $\beta$ -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-20yn (Desorgestrel), Estrogen wirksame Steroidhormone wie 3-Hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17-on (=Ostron) oder 1,9-Nor-17 $\alpha$ -pregna-1,3,5(10)-trien--20yn-3,17 $\beta$ -diol (Ethinylöstradiol).

Androgen wirksame Steroidhormone wie 17 $\beta$ -Hydroxy-4-androsten-3-on (=Testosteron) und dessen Ester oder 17 $\beta$ -Hydroxy-1 $\alpha$ -methyl-5 $\alpha$ -androsten-3-on (=Mesterolon).

Antiandrogen wirksame Steroidhormone wie das  $17\alpha$ -Acetoxy-6-chlor- $1\beta$ ,  $2\beta$ -dihydro-3 H-cyclopropa[1,2]-pregna-1,4,6-trien-3,20-dion (Cypoteronacetat).

Kortikoide wie das 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-Trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion (=Hydrocortison), das 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-Trihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion (=Prednisolon), das 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -21-Trihydroxy-6 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnatrien-3,20-dion (=Methyl-prednisolon) und das 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (=Difluocortolon).

Ergoline wie der 3-(9,10-Dihydro-6-methyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-1,1-diethylharn-stoff (=Ergolin), der 3-(2-Brom-9,10-dihydro-6-methyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-1,1-diethylharnstoff (=Bromergolin) oder der 3-(6-Methyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-1,1-diethylharnstoff (=Tergurid).

Antihypertonika wie das  $7\alpha$ -Acetylthio- $17\alpha$ -hydroxy-3-oxo-4-pregnen-21-carbonsāure- $\gamma$ -lacton (=Spironolacton) oder das  $7\alpha$ -Acetylthio- $15\beta$ ,  $16\beta$ -methylen-3-oxo $17\alpha$ -pregna-1.4-dien-21.17-carbolacton (=Mespirenon).

Antikoagulantia wie die 5-[Hexahydro-5-hydroxy-4-(3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl)-2(1H)-pentalenyliden)]-pentansäure (=Iloprost).

Psychopharmaka wie das 4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl-2-pyrrolidon (=Rolipram) und das 7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzo-diazepin-2-on (=Diazepam).

Carotinoide wie das  $\alpha$ -Carotin und das  $\beta$ -Carotin.

Fettlösliche Vitamine, wie Vitamine der Vitamin A-, Vitamin D-, Vitamin Eund Vitamin K-Gruppe.

Eine besonders bevorzugte Gruppe sind  $\beta$ -Carboline, wie sie beispielsweise in den Europäischen Patentanmeldungen 234,173 und 239,667 beschrieben sind. Als  $\beta$ -Carboline seien beispielsweise genannte der  $\delta$ -Benzoyloxy-4-methoxymethyl- $\beta$ carbolin-3-carbonsäure-isopropylester (=Becarnil) und der  $\delta$ -(4-Chlorphenoxy)4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin-3-carbonsäure-isopropylester (=Cl-Phocip).

WO 91/07170 PCT/DE90/00779

-7-

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten wässrigen Mischmicelllösungen können gewünschtenfalls isotonische Zusätze enthalten, um deren osmotischen Druck zu erhöhen. Geeignete Zusätze sind beispielsweise anorganische oder organische Salze oder Puffersubstanzen, wie Natriumchlorid, Phosphat-Puffer, Citrat-Puffer, Glycin-Puffer, Citrat-Phosphat-Puffer, TRIS-HCl-Puffer, Maleat-Puffer, etc. Mono- oder Disaccharide, wie Glucose, Lactose. Saccharose, Zuckeralkohole, wie Mannit, Sorbit, Xylit oder Glycerin oder wasserlösliche Polymere, wie Dextran oder Polyethylenglykol.

Diese isotonisierenden Substanzen werden üblicherweise in solchen Konzentrationen zugesetzt, daß die entstehende wässrige Mischmicellösung einen osmotischen Druck von 5 - 1000 mosm - bei Injektionslösungen optimalerweise 300 mosm - aufweist.

Ferner können die wässrigen Mischmicellösungen noch zusätzliche wasserlösliche Wirkstoffe enthalten, um Kombinationspräparate herzustellen. Beispiele solcher Kombinationspräparate sind Mischungen aus wasserlöslichen und fettlöslichen Vitaminen oder Präparate die neben Kortikoiden noch wasserlösliche Antibiotika enthalten.

Die Herstellung der wasserlöslichen Mischmicellösungen erfolgt – abgesehen von den im Patentanspruch 1 aufgeführten Bedingungen mittels konventioneller Methoden, indem man die Mischungen unter kräftigem Rühren auf die im Patentanspruch 1 aufgeführten Temperaturen erhitzt.

Da die Lipoide und auch einige Wirkstoffe oxidationsempfindlich sind, wird das Verfahren zweckmäßigerweise unter einer Inertgasatmosphäre, wie Stickstoff oder Argon durchgeführt und die erhaltenen wässrigen Mischmicellösungen durch Zugabe von Antioxidantien, wie Natriumascorbat, Tocopherol oder Natriumhydrogensulfit stabilisiert.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat den Vorzug, daß es in technischem Maßstab wesentlich einfacher durchführbar ist als die vorbekannten Verfahren. WO 91/07170 · PCT/DE90/00779

-8-

Die zu seiner Durchführung erforderlichen Verfahrensschritte Lösen, Mischen und Vakuumdestillation oder Umkehrosmose, sind technisch kontinuierlich durchführbar und wenig aufwendig. Zudem hat das erfindungsgemäße Verfahren den Vorzug, daß die thermische Belastung der Komponenten geringer ist als bei den vorbekannten Verfahren, dies insbesondere dann, wenn man zur Entfernung der Lösungsmittel das Verfahren der Umkehrosmose anwendet. Nach erfolgter Herstellung kann die erhaltene wässrige Mischmicellösung sterilfiltriert und/oder bei 100° C bis 140° C hitzesterilisiert werden.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen zur näheren Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens.

#### Beispiel 1

400 ml einer wässrigen Lösung, die 2,138 Natriumhydroxid enthält, werden in einem 2 l Rundkolben vorgelegt. Dann versetzt man sie mit 100 ml einer ethanolischen Lösung, die 45 g Phospholipid ((Phospholipon 100 L, Hersteller A. Nattermann & Cie., DE-5000 Köln) und 27,1 g Glykocholsäure enthält. Es entsteht eine klare Mischung leicht mit gelblicher Färbung und einem ph-Wert von 6,5.

Man entfernt das Ethanol durch Umkehrosmose, indem man die Lösung in einer Apparatur für die Umkehrosmose (Membra-Fil P-28. Fa. Büchi, Göppingen, Membran DRC-1000) von 500 ml auf 250 ml aufkonzentriert. Der Druck beträgt 35 bar. In einem zweiten Schritt wird das Konzentrat mit einer 3,5 mM Lösung von neutralisierter Glykocholsäure auf das Ausgangsvolumen verdünnt. Die erhaltene Mischmizellformulierung enthält danach weniger als 0,01 mg/ml Ethanol.

Die Zusammensetzung ist wie folgt:

Phospholipon: Hersteller	Nattermann	AG,	DE-5000	Köln	90,0	mg
Glykocholsäure:					52,1	mg
Natriumhydroxid:					4,3	ma
Wasser				ad	1.0	_
pH-Wert:					6.6	

#### Beispiel 2

800 ml einer wässrigen Lösung mit 2,8 g Kaliumhydroxid werden mit 120 ml einer ethanolischen Lösung versetzt, die 45 g Phospholipon und 27 g Gly-kocholsäure enthält. Es entsteht eine klare Lösung, deren pH-Wert auf 6,5 mit 0,1 N Kaliumhydroxidlösung eingestellt wird. Zu dieser Lösung werden

18 g Sorbit gegeben und gerührt bis zur vollständigen Auflösung.

Die ethanolhaltige Mischmizellösung wird in eine Ultrafiltrationsanlage (Amicon 6mbH, DE 8510 Witten; Typ DC 2, Membran: HIP 30-20) überführt. Bei einem Membrandifferenzdruck von maximal 1 bar wird ultrafiltriert. Das Volumen des entfernten Ultrafiltrats wird kontinuierlich durch eine 10 mM neutralisierte Glykocholsäurelösung ersetzt. Beträgt das Ultrafiltratvolumen 2,5 1, wird die kontinuierliche Zuführung unterbrochen und die Mischmizellösung von 1 1 auf 500 ml aufkonzentriert.

Die Formulierung hat folgende Zusammensetzung:

Phospholipon:	8	8,9	mg
Glykocholsäure	5	8,0	mg
Kaliumhydroxid:		6,4	mg
Wasser	ad	1,0	m1
pH-Wert:		6,8	

#### Beispiel 3

Unter den Bedingungen des Beispiels 2 wird eine Mischmizellösung hergestellt, jedoch mit dem Unterschied, daß die wäßrige Lösung zusätzlich 50 mg Natrium EDTA und die ethanolische Lösung zusätzlich 580 mg Wirkstoff (Cl-Phocip) enthält.

Die erhaltene Mischmizellformulierung hat folgende Zusammensetzung:

Phospholipon:		89,2	mg
Glykocholsäure:		52,3	mg
Kaliumhydroxid:		6,1	mg
Cl-Phocip:		1,01	mg
Wasser	ad	1,0	ml
pH-Wert:		6,7	

#### <u>Patentansprüche</u>

- 1. Verfahren zur Herstellung wässriger Mischmicellösungen, enthaltend aus Lipiden und Salzen von Gallensäuren gebildete Mischmicellen, in denen gewünschtenfalls in Wasser schwer lösliche oder unlösliche Wirkstoffe solubilisiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß man Mischungen aus
- a) Lösungen, welche die Lipide, die freien Gallensäuren und gegebenenfalls die in Wasser schwer löslichen oder unlöslichen Wirkstoffe in einem wasserlöslichen organischem Lösungsmittel enthalten und
- b) Lösungen die bezogen auf die Gallensäuren 0,05 bis 3 Aquivalente Basen und gegebenenfalls isotonisierende Zusätze und/oder wasserlösliche Wirkstoffe enthalten bereitet, das organische Lösungsmittel durch Ultrafiltration, Lyophylisieren, Vakuumdestillation oder Umkehrosmose entfernt und die erhaltene Mischung gewünschtenfalls mit wässriger Phase verdünnt.
- Verfahren zur Herstellung von Mischmicellösungen gemäß Patentanspruch
   dadurch gekennzeichnet, daß man die Lösungen a in derartig verdünnter Form anwendet, daß die resultierenden Mischungen ebenfalls Lösungen sind.
- 3. Verfahren zur Herstellung wässriger Mischmicellösungen gemäß Patentanspruch 1 und 2. dadurch gekennzeichnet, daß man als Gallensäure ein  $5\beta$ -Cholan-24-säure-Derivat der allgemeinen Formel

worin

 $R_1$  und  $R_2$  sowie  $R_3$  und  $R_4$  gemeinsam eine Oxogruppe, zwei Wasserstoffatome oder ein Wasserstoffatome und eine Hydroxygruppe bedeuten und X eine Hydroxygruppe oder eine Gruppierung der Formel -NH-CH $_2$ -CO $_2$ H oder -NH-(CH $_2$ ) $_2$ -SO $_3$ H darstellt, verwendet.

- 4. Verfahren zur Herstellung wässriger Mischmicellösungen gemäß Patentanspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lipide Phospholipide verwendet.
- 5. Verfahren zur Herstellung wässriger Mischmicellösungen gemäß Patentanspruch 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Basen Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid verwendet.
- 6. Verfahren zur Herstellung wässriger Mischmicellösungen gemäß Patentanspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als in Wasser schwer lösliche oder unlösliche Wirkstoffe, in Wasser schwer lösliche oder unlösliche pharmazeutische Wirkstoffe verwendet.
- Verwendung von gemäß Patentanspruch 6 hergestellten wässrigen Mischmicellösungen zur Herstellung von Injektionslösungen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

I CLASS	IFICATIO		International Application No PCT/	DE90/00779
According	to internati	N OF SUBJECT MATTER (it several classific onal Patent Classification (IPC) or to both Nation	ation symbols apply, indicate all) 4	
***************************************	_	Tatani Cassanication (IPC) of to Both Nation	nai Classification and IPC	
Int. C	1.5:	A61K 9/107, A61K 47/28		
II. FIELDS	SEARCH	IED		
Characteristic	- Suere - 1	Minimum Documenti		
Classification	n System	C	lassification Symbols	
	_			
Int. C	1.5	A61K		
		Documentation Searched other the	an Minimum Documentation	
		to the Extent that such Documents a		
				30
Category *		CONSIDERED TO BE RELEVANT* son of Document, 11 with indication, where appro-	name of the relevant agence 17	I Rejevant to Claim No. 13
		on or becoment, with mulcation, where appro	philite, of the lessant presides	Referent to Claim No.
A	EP	, A, 0252004 (CIBA-GEIGY AG see page 7, example 5	) 7 January 1988,	1-7
A	EP	, A, 0280887 (F. HOFFMANN - 7 September 1988, see col column 3, line 17; column	umn 2, line 23 -	1-7
A	FR	, A, 1289401 (MERCK & CO.) see page 3, left- hand co	•	1-7
"A" de "E" eas fill "L" do wir cit "O" de ott ist "IV. CER"  Date of ti	cument definitioned to relief document when the cument we comment the cument relief means to the cument but the first that the cument but the first that the cument but the first that the cument full the cument but the first that the cument full the cumen	Completion of the International Search : 1991(18.01.91)	"T" later document published after or proprity date and not in corrected to understand the principal description of particular relevant cannot be considered novel involve an inventive step "Y" accument of particular relevant of considered to involve document is combined with o ments, such combination being in the art.  "&" document member of the sam  Date of Mailing of this International of February 1991(06.	thick with the application but pile or theory underlying the since: the claimed invention or cannot be considered to since: the claimed invention is an inventive stab when the e or more other such docu- g obvious to a person skilled e patent family  Search Report
		tent Office		

# ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

DE 9000779

SA 40775

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 30/01/91

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Pate me	Publication date	
EP-A- 0252004	07-01-88	AU-A- JP-A-	7468887 63008339	07-01-88 14-01-88
EP-A- 0280887	07-09-88	AU-B- AU-A- JP-A- US-A- ZA-A-		12-07-90 04-08-88 19-08-88 21-11-89 03-08-88
FR-A- 1289401		None		

# INTERNATIONALER RECHERCHENBE...CHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 90/00779

I. KLAS	SIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei m	ehreren Klassifikationssymbolen sind alle an	zugeben) <sup>6</sup>
	der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der n		
Int .CI	5 A 61 K 9/107, A 61 K 47/28		
	ERCHIERTE SACHGEBIETE		
	Recherchierter Mi		
Klassifika	tionssystem	Classifikationssymbole	
Int.CI		·	
	Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff g unter die recherchierte	ehörende Veröffentlichungen, soweit diese n Sachgebiete fallen <sup>8</sup>	
III. EINS	CHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN <sup>9</sup>	12	D A
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung 11, soweit erforderlich	n unter Angabe der maßgeblichen Teile 12	Betr. Anspruch Nr. 13
A	EP, A, 0252004 (CIBA-GEIGY A 7. Januar 1988 siehe Seite 7, Beispiel		1-7
A	EP, A, 0280887 (F. HOFFMANN 7. September 1988 siehe Spalte 2, Zeile 23 17; Spalte 4, Beispiel 3	- Spalte 3, Zeile	1-7
A	FR, A, 1289401 (MERCK & CO.) 1962 siehe Seite 3, Linke Spa		1-7
	•		
"A" Ve def "E" älte tio "L" Ve zw fer	dere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen 10: röffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik finiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist eres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internanalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist röffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch eifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröfnlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht gemeten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach d meldedatum oder dem Prioritätsdatur ist und mit der Anmeldung nicht koll Verständnis des der Erfindung zugr oder der ihr zugrundellegenden Theor "X" Veröffentlichung von besonderer Bed te Erfindung kann nicht als neu oder keit beruhend betrachtet werden	n veröffentlicht worden idiert, sondern nur zum undeliegenden Prinzips ie angegeben ist eutung: die beanspruch-
"O" Ve ein be: "P" Ve tur	deren besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) eröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, die Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen zieht eröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedam, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffenthit worden ist	"Y" Veröffentlichung von besonderer Bed te Erfindung kann nicht als auf erfi ruhend betrachtet werden, wenn di einer oder mehreren anderen Veröffe gorie in Verbindung gebracht wird u einen Fachmann nahellegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselb	nderischer Tätigkeit be- e Veröffentlichung mit ntlichungen dieser Kate- nd diese Verbindung für
	CHEINIGUNG		
Date	um des Abschlusses der internationalen Recherche  18. Januar 1991	Absendedatum des Internationalen Recht	erchenderichts
		Unterschrift des bevollmächtigten Bedien	nsteten
Inte	rnationale Recherchenbehörde  Europäisches Patentamt	1. PEIS	Pez

## ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 9000779

SA 40775

3

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 30/01/91

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichun	
EP-A- 0252004	07-01-88	AU-A- JP-A-	7468887 63008339	07-01-88 14-01-88	
EP-A- 0280887	07-09-88	AU-B- AU-A- JP-A- US-A- ZA-A-	599198 1076688 63201133 4882164 8800562	12-07-90 04-08-88 19-08-88 21-11-89 03-08-88	
FR-A- 1289401		Keine			